

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 01-224379

(43)Date of publication of application : 07.09.1989

(51)Int.Cl.

C07D499/00

(21)Application number : 63-050230

(71)Applicant : OTSUKA CHEM CO LTD  
TAIHO YAKUHI KOGYO KK

(22)Date of filing : 02.03.1988

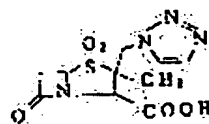
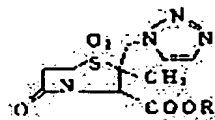
(72)Inventor : TANIGUCHI MASATOSHI  
SASAOKA MICHIO  
MATSUMURA KIYOTOSHI  
KAWAHARA ICHIRO  
KASE KENJI  
SUZUKI DAISUKE  
SHIMABAYASHI AKIHIRO

## (54) PRODUCTION OF BETA-LACTAM DERIVATIVE

## (57)Abstract:

PURPOSE: To obtain the subject compound useful as a  $\beta$ -lactamase inhibitor, on an industrial scale at a low cost in high yield with a safe and simple operation, by reacting the subject compound having protected carboxyl group with cresols and eliminating the protecting group.

CONSTITUTION: The subject compound of formula II can be produced without using an acid catalyst, at a low cost, by reacting a carboxyl-protected  $\beta$ -lactam derivative of formula I (R is benzyl having electron-donative group as a substituent on phenyl ring, diphenylmethyl optionally having electron-donative group on phenyl ring, or tert-butyl) with cresols (e.g. o-cresol, m-cresol or p-cresol), especially m-cresol, preferably at 50W55° C. The process has remarkable economic merit because the used cresols can be recovered in high efficiency.



⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 平1-224379

⑬ Int. Cl.<sup>4</sup>

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 平成1年(1989)9月7日

C 07 D 499/00

A-6859-4C

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全5頁)

⑮ 発明の名称  $\beta$ -ラクタム誘導体の製造方法

⑯ 特 願 昭63-50230

⑰ 出 願 昭63(1988)3月2日

⑱ 発 明 者 谷 口 正 俊 徳島県徳島市川内町加賀須野463番地 大塚化学株式会社

徳島工場内

⑲ 発 明 者 笹 岡 三 千 雄 徳島県徳島市川内町加賀須野463番地 大塚化学株式会社

徳島工場内

⑳ 発 明 者 松 村 清 利 徳島県徳島市川内町加賀須野463番地 大塚化学株式会社

徳島工場内

㉑ 出 願 人 大塚化学株式会社 大阪府大阪市東区豊後町10番地

㉒ 出 願 人 大鵬薬品工業株式会社 東京都千代田区神田錦町1-27

㉓ 代 理 人 弁理士 三 枝 英 二 外2名

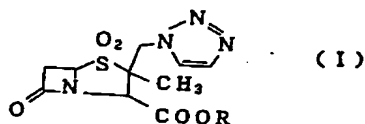
最終頁に続く

明 細 書

発明の名称  $\beta$ -ラクタム誘導体の製造方法

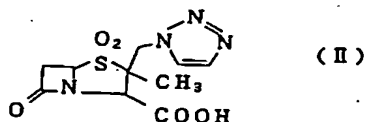
特許請求の範囲

① 一般式



〔式中Rはフェニル環上に置換基として電子供与性基を有するベンジル基、フェニル環上に電子供与性基を有することのあるジフェニルメチル基又はtert-ブチル基を示す。〕

で表わされるカルボキシル基が保護された $\beta$ -ラクタム誘導体をクレゾール類と反応させることを特徴とする式



で表わされる $\beta$ -ラクタム誘導体の製造方法。

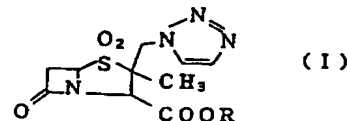
発明の詳細な説明

産業上の利用分野

本発明は、 $\beta$ -ラクタム誘導体の製造方法に関する。

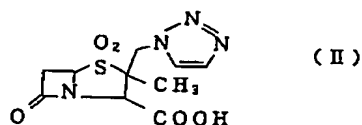
従来の技術

従来、一般式



〔式中Rはフェニル環上に置換基として電子供与性基を有するベンジル基、フェニル環上に電子供与性基を有することのあるジフェニルメチル基又はtert-ブチル基を示す。〕

で表わされるカルボキシル基が保護された $\beta$ -ラクタム誘導体の保護基を脱離し、式



で表わされるβ-ラクタム誘導体を製造する方法は、該化合物がβ-ラクタマーゼ阻害剤として最近新規に見い出された化合物であるために、殆んど知られていない。

カルボキシ基が保護されたβ-ラクタム誘導体の一般的な脱保護法としては、例えば貴金属触媒を用いて接触還元する方法、酸で処理する方法等が知られている。更に後者の方法には、トリフルオロ酢酸を使用する方法〔ジャーナル オブ アメリカン ケミカル ソサイアティー, 91, 5674 (1969)〕、蟻酸を使用する方法〔ケミカル ファーマシューティカル ブリティン, 30, 4545 (1982)〕、アニソールの存在下に塩化アルミニウムと反応させる方法

点がある。

例えばトリフルオロ酢酸を使用する場合、多量のトリフルオロ酢酸を使用して一般式(I)のβ-ラクタム誘導体の脱保護を行ない、反応終了後トリフルオロ酢酸を回収し、再使用しようとしても多量のロスを見込まねばならず、また回収を行っている間にトリフルオロ酢酸に不安定な式(II)の化合物が分解されるために、該化合物の収率がより一層低下する(後記比較例1参照)。

また蟻酸を使用する方法でも、上記と同様であり、高価な98~100%蟻酸を反応溶媒として大過剰に使用する必要がある。そして、これを回収、再使用するために例えば減圧留去を行なうと、酸に不安定な式(II)の化合物が分解し、該化合物の収率が低下する(後記比較例2参照)。

またアニソールの存在下塩化アルミニウムと反応させる方法では、空気中の水分と発熱反応し塩酸が発生するという取扱上問題のある塩化アルミ

〔テトラヘドロン レターズ, 2793

(1979)〕等がある。然るにこれら従来の方法には以下に示す欠点がある。

貴金属触媒を用いて接触還元する方法では、高価な貴金属触媒を多量に使用する必要があり、またこの方法では保護基がtert-ブチル基である場合には該基を脱離することができない。更に保護基がフェニル環上に置換基として電子供与性基を有するベンジル基又はフェニル環上に置換基として電子供与性基を有するジフェニルメチル基である場合にも、これらの基を脱離できない場合が多い。

酸を使用する方法では、式(II)で表わされるβ-ラクタム誘導体が強酸に対して不安定であるにも拘らず、強酸を少なくとも化学量論的な量使用することが必要であり、そのため該方法で生成した式(II)で表わされるβ-ラクタム誘導体が分解されて、該誘導体の収率が低下するという欠

点がある。ニウムの使用が必須である上、反応中又は後処理中に反応混合物が強酸性となるために、強酸に不安定な式(II)の化合物が分解し、該化合物の収率が低下する。更に反応後の処理において大量の水酸化アルミニウムを処理する必要がある(後記比較例3参照)。

#### 発明が解決しようとする問題点

本発明の目的は、上記従来法の如き難点がなく、安全かつ簡便な操作で、工業的に有利な方法で、式(II)で表わされるβ-ラクタム誘導体を高収率で製造し得る方法を提供することにある。

#### 問題点を解決するための手段

本発明者らは、先に記した従来法の如き難点がない、式(II)で表わされるβ-ラクタム誘導体を高収率で得る製造法を鋭意検討した結果、クレゾール類と一般式(I)の化合物とを、新たに酸を加えることなく、反応温度50~55℃で反応させると、フェノール類の中でも特にクレゾール

類を使用することにより、極めて高収率で目的物が得られることを見出し、ここに本発明を完成するに至った。

即ち、本発明は、上記一般式 (I) で表わされるカルボキシル基が保護されたβ-ラクタム誘導体をクレゾール類と反応させることを特徴とする式 (II) で表わされるβ-ラクタム誘導体の製造方法に係る。

本明細書において、Rで示される保護基の具体例としては、p-メトキシベンジル、3, 4, 5-トリメトキシベンジル、2, 4-ジメトキシベンジル、3, 5-ジメトキシ-4-ヒドロキシベンジル、2, 4, 6-トリメチルベンジル、ジフェニルメチル、ジトリルメチル、ジアニシルメチル、tert-ブチル基等を例示できる。

本発明で使用するクレゾール類は、o-クレゾール、m-クレゾール、p-クレゾール等である。特に好ましくはm-クレゾールが使用される。

#### 発明の効果

本発明の方法によれば、カルボキシル基の保護されたβ-ラクタム誘導体 (I) から、該保護基を簡便な方法で脱離することができる。また本発明では、従来法の如く多量の酸を使用する必要はないので、上記反応で生成するβ-ラクタム誘導体を高収率で製造し得る。しかも本発明では、使用したクレゾール類、抽出溶媒等を効率よく回収し得るので、経済面でも優れている。

#### 実施例

以下に実施例及び比較例を掲げて本発明をより一層明らかにする。

##### 実施例 1

m-クレゾール 80 ㎺を 50～55℃に加熱しているところへ、R がジフェニルメチル基である化合物 (I) 10 g を加え、温度を維持しながら 2 時間反応を行なった。反応終了後、メチルイソブチルケトン 240 ㎺を加え、0～5℃に冷却し

本発明を実施するには、上記一般式 (I) で表わされるβ-ラクタム誘導体をクレゾール類と反応させる。反応温度は 50～55℃が最もよい。クレゾールの使用量は、化合物 (I) に対して 5～15 倍量がよい。酸触媒は加える必要がなく、加えると目的物の収率が低下する。

上記反応の終了後、生成する式 (II) のβ-ラクタム誘導体を単離するには通常の後処理を行なえばよいが、例えば炭酸水素ナトリウム又は炭酸ナトリウムと疎水性有機溶媒とを加え、式 (II) のβ-ラクタム誘導体を水層に抽出し、その水層を酸性とすることにより、目的の化合物 (II) を晶析させる。また有機層を蒸留することにより、抽出溶媒及び使用したクレゾール類を回収し、再使用することができる。

尚、上記式 (II) の化合物の医薬上許容される塩は、該化合物 (II) から常法に従い容易に製造され得る。

水 23 ㎺、次いで炭酸水素ナトリウム 2.3 g を加え、抽出を行なった。有機層を分離し、それに水 12 ㎺、炭酸水素ナトリウム 0.7 g を加え、再度抽出を行なった。分離した水層を合せて、メチルイソブチルケトン 18 ㎺で洗浄し、0～5℃に冷却、6N-塩酸を加えて pH = 1 に調整した。析出した化合物 (II) を濾別し、少量の冷水で洗浄し乾燥すると、化合物 (II) の白色結晶が得られた。収率 95%

このものの NMR スペクトルは、別途合成された化合物 (II) の NMR スペクトルと一致した。

##### 実施例 2

R が p-メトキシベンジル基である化合物 (I) を実施例 1 と同様に反応させると、化合物 (II) が収率 96% で得られた。

##### 実施例 3

R が tert-ブチル基である化合物 (I) を実施例 1 と同様に反応させると、化合物 (II) が収率

91%で得られた。

#### 比較例1

Rがジフェニルメチル基である化合物(I) 0.5gに1,2-ジクロロエタン5mlを加えて懸濁液とし、アニソール0.11mlを添加した。次いでトリフルオロ酢酸0.54mlを滴下することにより、全体が溶液となり、温度を維持しながら化合物(II)の収率が最高になる時間まで反応を続けた。HPLC分析の結果を第1表に示す。

第1表

温度	最高収率の時間	収率	原料残存比
0℃	1時間	56.5%	26.6%
	(2時間)	34.3%	13.9%
20℃	30分	46.1%	10.0%
	(2時間)	28.4%	7.2%

第1表から明らかなように、原料が消失するまでに生成物の分解が見られる。

#### 比較例2

塩化アルミニウム408mgをニトロメタン10mlに溶解した。一方、Rがジフェニルメチル基である化合物(I) 0.5g及びアニソール0.66mlをジクロロメタン10mlに溶解した液へ、氷浴中にて冷却下、先の塩化アルミ溶液を添加した。冷却下に2時間反応を行なった。HPLC分析の結果は、下記第2表の通りである。

第2表

時間	原料	収率
1時間	8.7%	27.1%
2時間	0.4%	29.7%

下記第3表に示す条件とする以外は上記と同様に処理した。結果を第3表に併せて示す。

99%蟻酸2.5mlを40℃に加温しているところへ、Rがジフェニルメチル基である化合物(I) 0.5gを添加し、温度を維持しながら30分反応を行なった。HPLC分析の結果を下記に示す。

- 原料は30分にて約3%まで消費された。
- 副生成物が多く生成した。
- 目的物(II)の収率は20%であった。

99%蟻酸1mlを30℃に加温しているところへ、Rがジフェニルメチル基である化合物(I) 0.5gを添加し、次いでアニソール0.22mlを滴下した。温度を維持しながら3時間攪拌した。HPLC分析の結果を下記に示す。

- 原料が10.5%残った。
- 目的物(II)の収率は46.7%であった。
- 時間を延長すると、目的物(II)の収率が分解のために低下した。

#### 比較例3

第3表

化合物(I) (g)	AlCl <sub>3</sub> (eq.)	Anisole (eq.)	時間 (hr)	収率 (%)
0.5	3	1	1	27.4
0.5	2	6	5	26.9
0.5	1.2	6	5	11.0

時間：化合物(II)の収率が最高になる時の時間である。

(以上)

代理人 弁理士 三 枝 英 二



第1頁の続き

⑫発明者	河原	一郎	徳島県徳島市川内町加賀須野463番地 大塚化学株式会社 徳島工場内
⑫発明者	賀勢	健治	徳島県徳島市川内町加賀須野463番地 大塚化学株式会社 徳島工場内
⑫発明者	鈴木	大助	徳島県徳島市川内町加賀須野463番地 大塚化学株式会社 徳島工場内
⑫発明者	島林	昭裕	徳島県徳島市川内町加賀須野463番地 大塚化学株式会社 徳島工場内